

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ , ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ(INN)

ATOLIP®/АТОЛИП®
10 mg филм обложена таблета
20 mg филм обложена таблета
INN: atorvastatinum

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Atolip®/Атолип® 10 mg: 1 филм обложена таблета содржи 10 mg аторвастатин во форма на аторвастатин калциум (10,34 mg).

Atolip®/Атолип® 20 mg: 1 филм обложена таблета содржи 20 mg аторвастатин во форма на аторвастатин калциум (20,68 mg).

(Листата за сите помошни супстанции видете ја во делот 6.1.)

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Филм обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

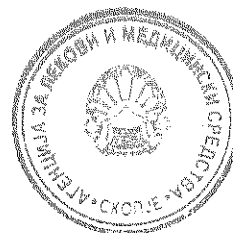
Хиперхолестеролемија

Аторвастатин е индициран како додаток на диета за намалување на зголемениот вкупен холестерол (тотал-С), LDL-холестерол (LDL-C), аполипопротеин В и триглицеридите кај возрасните, адолесцентите и деца постари од 10 години , со примарна хиперхолестеролемија , вклучувајќи ја и семејната хиперхолестеролемија (хетерозиготен тип) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (тип IIa и IIb Fredrickson-ова класификација) кога нема соодветен одговор на употребата на диета и други немедикаментни методи.

Аторвастатин е исто така индициран во терапијата на намалување на вкупниот и LDL холестерол кај возрасните со хомозиготна семејна хиперхолестеролемија и тоа како додаток на терапиите за намалување на липидите (нпр. LDL афереза) или тогаш кога таквите третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларните болести

Во превенцијата на кардиоваскуларни пореметувања кај возрасните пациенти кои се проценети со висок ризик од појава на прва кардиоваскуларна случка (да се види дел 5.1), аторвастатинот се користи како додаток поради корекција на други фактори на ризик.



4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Пациентот треба да е на диета за намалување на холестеролот пред и за време на терапијата со аторвастатинот.

Дозирањето е индивидуално во зависност од вредностите на LDL холестеролот, целта на терапијата и реакцијата на пациентот.

Вообичаена почетна доза е 10 mg еднаш дневно. Прилагодувањето на дозата треба да е во интервали од 4 недели или подолго. Максималната доза е 80 mg еднаш дневно.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Повеќето пациенти се добро контролирани со доза од 10 mg, еднаш дневно. Терапевтската реакција е евидентна после 2 недели, а максималната реакција обично се постигнува после 4 недели. Терапевтската реакција се манифестира во текот на долготрајна терапија.

Хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија

Почетната доза е 10 mg, еднаш дневно. Дозата е индивидуална и се прилагодува на секој 4 недели до доза од 40 mg дневно. После тоа дозата може да се зголеми до максимална доза од 80 mg дневно или лековите кои ги врзуваат жолчните киселини се комбинираат со 40 mg аторвастатин, еднаш дневно.

Хомозиготна семејна хиперхолестеролемија

Постои ограничен број на податоци (види дел 5.1)

Дозата на аторвастатин кај пациентите со хомозиготна семејна хиперхолестеролемија изнесува 10 до 80 mg дневно (да се види одделот 5.1). Аторвастатин треба да се користи како додаток на терапиите за намалување на липиди (нпр. LDL афереза) или тогаш кога такви третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларните болести

Во студиите за примарна превенција дозата на аторвастатинот била 10 mg дневно. Поголемите дози можат да бидат неопходни како нивото на LDL холестеролот би се одржувал во нормални граници.

Пациенти со оштетување на бубрезите

Не е потребно прилагодување на дозата (да се види дел 4.4).

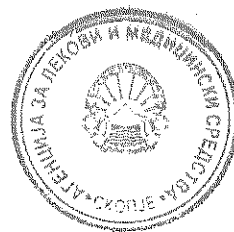
Пациенти со оштетување на црниот дроб

Аторвастатин треба да се користи претпазливо кај пациентите со оштетена функција на црниот дроб (да се види дел 4.4 и 5.2).

Аторвастатин е контраиндициран кај пациентите со активна болест на црниот дроб (да се види дел 4.3).

Употреба кај повозрасни пациенти

Ефикасноста и безбедноста на употребата на препорачаните дози на лекот кај пациентите постари од 70 години е слична како и кај општата популација.



Употреба во педијатријата

Хиперхолестеролемија

Употребата во педијатријата треба да ја спроведува исклучиво специјалист кој има искуство со лекување на хиперлипидемијата во педијатријата, а пациентите мора редовно да бидат контролирани поради следење на успешноста на терапијата. Препорачаната почетна доза кај деца постари од 10 години е 10 mg аторвастатин дневно, со постепено зголемување на дозата до 20 mg дневно. Прилагодување на дозата треба да се прави според индивидуалната реакција на пациентот и подносливоста на лекот. Нема доволно податоци за безбедноста при употребата на дози поголеми од 20 mg (0.5 mg/kg) во педијатриската популација.

Нема доволно податоци за безбедноста на употребата на аторвастатин кај деца на возраст од 6-10 години (да се види одделот 5.1). Аторвастатин не е индициран за употреба кај деца помлади од 10 години. Други фармацевтски формулации можат да бидат посоодветни за оваа возрастна група.

Начин на употреба

Перорална употреба.

Секоја дневна доза на аторвастатинот се зема одеднаш, во било кое време на денот, со оброк или независно од оброкот.

4.3. Контраиндикации

Atolip®/Атолип® е контраиндициран кај:

- Пациенти пречувствителни на активната супстанција или на некои од помошните супстанции во состав на лекот (да се види дел 6.1.)
- Пациенти со активна болест на црниот дроб или неразјаснето постојано зголемување на трансаминазата во серумот, три пати поголем од горната граница на референтните вредности
- Бремените жени и доилките
- Жените во генеративен период, кои не користат соодветна контрацепција (да се види дел 4.6).

4.4. Посебно предупредување и мерки на претпазливост при употребата на лекот

Ефекти врз црниот дроб

Функционалните тестови на црниот дроб треба да се направат пред почетокот на терапијата, како и периодично после тоа. Кај пациентите кај кои се јавуваат било какви знаци или симптоми кои укажуваат на оштетување на црниот дроб треба да се направат функционални тестови на црниот дроб. Пациентите кај кои се јавува зголемување на трансаминазата треба да се следат се до нормализирање на истите. Доколку нивото на трансаминазата е постојано зголемено за повеќе од 3 пати во однос на горната граница на нормалните вредности, се препорачува намалување на дозата или укинување на лекот (да се види дел 4.8).

Аторвастатин треба да се употребува претпазливо кај пациентите кои конзумираат значителни количини на алкохол и/или во историјата на болеста наведуваат податок за заболување на црниот дроб.



SPARCL студија (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Post-hoc анализата на пациенти без коронарни болести на срцето кои неодамна имале мозочни удари или ТИА (транзиторен исхемиски напад) покажала поголема инциденца на хеморагискиот мозочен удар во групата на пациенти кои користеле аторвастатин во доза од 80 mg, во споредба со плацебо групата. Ризикот бил посебно изразен кај пациентите со претходен хеморагиски мозочен удар или лакунарен инфаркт. Соодносот на ползата и ризикот од терапијата со аторвастатин во дози од 80 mg/ден кај пациентите со претходен хеморагиски мозочен удар или лакунарен инфаркт останува нејасен. Поради тоа треба внимателно да се процени потенцијалниот ризик од хеморагиски мозочен удар пред почетокот на лекувањето со аторвастатин (да се види дел 5.1).

Ефекти на скелетните мускули

Лекувањето со аторвастатин, како и со други инхибитори на HMG-CoA редуктази (статици) во ретки случаи било пропратено со појава на миалгија, миоситиса и миопатија, кои можат да напредуваат до рабдомиолиза (заболување потенцијално загрозувачко по животот, со зголемување на нивото на ензимот креатин киназа - СК >10 пати во однос на горната граница на нормалните вредности). Миоглобинемијата и миоглобинуријата може да предизвикаат бубрежна инсуфициенција.

Пред терапијата

Неопходно е внимание при давањето на аторвастатин кај пациентите со predisponirani фактори за рабдомиолиза. Нивото на кретин киназата (СК) треба да се мери пред започнување на терапијата со статини во следните состојби:

- Оштетување на бубрезите
- хипотиреоидизам
- лична или семејна анамнеза на херeditарните мускулни пореметувања
- податок во историјата на болеста за постоење на токсично оштетување на мускулите при делувањето на статините или фибратите
- податок во историјата на болеста за заболување на црниот дроб и/или конзумација на значителни количини на алкохол
- кај повозрасни од 70 години (неопходноста на овие мерки треба да се земат во обзир поради присуството на други predisponirani фактори за рабдомиолиза)
- во ситуациите кога е можно зголемување на нивото на лекот во плазмата, како што се интеракциите со други лекови (да се види дел 4.5), како и кај некои генетски субпопулации (да се види дел 5.2).

Во овие состојби неопходно е да се разгледа ризикот од лекувањето во однос на користа. Неопходен е мониторинг на пациентот.

Ако се нивоата на СК значително зголемени (> 5 пати во однос на горната граница на нормалните вредности) лекувањето не треба да започнува.

Мерење на креатин киназа (СК)

СК не треба да се мери после напорно вежбање или во присуство на некоја можна алтернативна причина за зголемување на СК бидејќи може да ја влоши интерпретацијата на наодот. Ако се нивоата на СК значително зголемени (> 5 пати во однос на горната



граница на нормалните вредности), треба повторно да се измери СК после 5 до 7 дена како би се потврдиле резултатите.

За време на терапијата

- пациентите мора веднаш да ги пријават симптомите како што се болка или чувствителност, слабост или грчеви во мускулите, особено ако се проследени со треска.
- Ако за време на терапијата со статини се појават болови во мускулите, слабост или грчеви, треба да се измери нивото на СК.

Ако вредностите на СК се значително зголемени (> 5 пати во однос на горната граница на нормалните вредности), терапијата треба да се прекине.

- Ако се мускулните симптоми тешки и предизвикуваат непријатност, дури и кога вредностите на СК се ≤ 5 пати во однос на горната граница на нормалните вредности, треба да се разгледа можноста за прекин на терапијата.

- Ако симптомите се повлечат и вредностите на СК се вратат во нормална вредност треба да се разгледа можноста за повторно воведување на аторвастатин или воведување на некој друг статин во најмала доза и со строга контрола.

- Аторвастатин мора да се прекине веднаш доколку дојде до зголемување на вредностите на СК > 10 пати во однос на горната граница на нормалните вредности, или ако е дијагностицирана или постоји сомнеж за рабдомиолиза.

Истовремена употреба со други лекови

Ризикот од рабдомиолиза е зголемен кога аторвастатин се употребува истовремено со одредени лекови кои можат да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, како што се потентни инхибитори на ензимот цитохром оксидаза CYP3A4 или транспортни протеини (нпр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавердин, стирипентол, итраконазол, кетоназол, вориконазол, посаконазол, и инхибитори на ХИВ протеазата како што се ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, итн). Исто така ризикот од миопатија е зголемен при истовремена употреба на други хиполипемичи, како што се гемфиброзил и други деривати на фибричката киселина, боцепревир, еритромицин, ниагин, езетимиб, телапревир или комбинација на типранавир/ритонавир. Ако е можно треба да се разгледа примената на алтернативна терапија која не влегува во интеракција со аторвастатинот.

Постојат многу ретки извештаи за имунолошка-посредна некротизирачка миопатија (IMNM) за време или после терапијата со некои статини. IMNM клинички се карактеризира со упорна слабост на проксималните мускули и зголемени вредности на СК во серумот кои постојат и после прекиноот на терапијата со статини.

Во случаите кога е неопходна употребата на овие лекови со аторвастатин, треба внимателно да се разгледа соодносот на ползата и ризикот од оваа истовремена терапија. Кога пациентите земаат лекови кои ја зголемуваат дозата на аторвастатин во плазмата, се препорачува употреба на помали почетни дози на аторвастатин. Кога се во прашање потентни CYP3A4 инхибитори, треба да се разгледа употребата на помали почетни дози на аторвастатин и се препорачува клинички мониторинг на пациентот (да се види дел 4.5).

Истовремената употреба на аторвастатин и фусидинска киселина не се препорачува. Привремената суспензија на аторвастатин мора да се разгледа за време на терапија со фусидинска киселина (види дел 4.5).



Употреба во педијатрија

Не е утврдена безбедносната употреба кај децата, во поглед на влијанието на растот и развојот (да се види дел 4.8).

Интерстицијална болест на белите дробови

Пријавени се изолирани случаи на интерстицијални болести на белите дробови при употребата на некои статини, особено при долготрајна терапија (да се види дел 4.8).Симптомите може да вклучуваат диспнеа,непродуктивна кашлица и влошување на општото здравје (замор, губиток на тежина и треска). Ако се сомнева дека пациентот има интерстицијална болест на белите дробови треба да се прекине терапијата со статини.

Диабетес мелитус

Резултатите на некои истражувања покажуваат дека статините го зголемуваат нивото на гликозата во крвта кај некои пациенти, кои се под ризик од развој на дијабетес и можат да предизвикаат зголемување на концентрацијата на гликоза во таа мерка да е потребно да се почне со антидијабетска терапија.Меѓутоа, овој ризик се надминува со намалување на васкуларниот ризик од статините, и затоа не претставува причина за прекинување на терапијата со статини. Пациентите со ризик (гликозата расте од 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се следат клинички и биохемиски во согласност со националните смерници.

Помошни состојки на лекот

Лекот **Atolip®/Атолип®** содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни пореметувања на интолеранција на галактоза, Ларп лактозен дефицит или гликозно-галактозна малапсорбција не треба да го користат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Дејство на другите лекови на аторвастатин при истовремена примена

Аторвастатин се метаболизира со помош на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), а исто така е супстрат за транспортни протеини, како што е транспортерот OATP1B1 на црниот дроб. Во случаите на истовремена употреба на лекови кои се инхибитори на цитохромот P450 3A4 или на транспортните протеини со аторвастатин, може да дојде до зголемување на концентрацијата на аторвастатин во плазмата и зголемен ризик од миопатија. Ризикот од појава на миопатија е зголемен и кај пациентите кои примаат деривати на фибрична киселина и/или езетимиб (да се види одделот 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Покажано е дека силните инхибитори CYP3A4 можат да доведат до значително зголемување на концентрацијата на аторвастатин (да се види табела 1 и специфичните информации подолу). Истовремена примена на аторвастатин со јаки инхибитори на CYP3A4 (нпр. Циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавидрин, стирипентол, итраконазол, кетоназол, вориконазол, посаконазол, и ХИВ инхибитори на протеазата како што се ритонавир, лопинавир, атазанавир, идинавир, дарунавир, итн.)треба да се избегнуваат.Доколку овие лекови сепак се употребуваат заедно, неопходно е особено внимание,а се препорачува помала почетна доза на аторвастатин како и клиничко следење на пациентот (да се види Табелата 1).



Умерените инхибитори на ензимот цитохром P450 3A4 (нпр. еритромицин, дилтиазем, верапамил, флуконазол) можат да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин во плазмата (да се види Табелата 1). Зголемен ризик од миопатија е забележен при употребата на еритромицин во комбинација со статините. Студии за интеракција помеѓу верапамил и амиодарон со аторвастатин не се направени. Обата лека, верапамил и амиодарон ја инхибираат активност на CYP3A4, па истовремената употреба со аторвастатин може да резултира со зголемена изложеност на аторвастатинот. Поради тоа треба да се разгледа употребата на помали максимални дози на аторвастатин, а исто така неопходен е и клинички мониторинг на овие пациенти.

Индуктори на CYP3A4

Истовремената употреба на индукторите на цитохром ензимот P450 3A4 (нпр. Ефавиренз, рифампицин, кантарион) можат да доведат до различни намалувања на концентрацијата на аторвастатин во плазмата. Поради двојниот механизам на делување на рифампицин (индукцијата на цитохромот P450 3A4 и инхибицијата на преносителот на превземањето на хепатоцитот OATP1B1), се препорачува истовремена употреба на аторвастатин и рифампицин, додека во случајот на одложена употреба на аторвастатин, после примената на рифампицин, доаѓа до значителна редукција на концентрацијата на аторвастатин во плазмата. Не е точно познато влијанието на рифампицин на нивото на аторвастатин во хепатоцитите. Доколку овие два лека се употребуваат истовремено, неопходен е внимателен клинички мониторинг на пациентите.

Инхибитори на транспортните протеини

Инхибиторите на транспортните протеини (нпр. Циклоспорин) можат да ја зголемат системската изложеност на аторвастатин (да се види Табелата 1). Не е познат ефектот на инхибиција на транспортерот на превземање во црниот дроб на концентрацијата на аторвастатин во хепатоцитите. Доколку истовремената употреба не може да се избегне, се препорачува намалување на дозата и клиничко следење на ефикасноста (да се види Табела 1).

Гемфиброзил/деривати на фибринската киселина

Употребата на самите фибрати понекогаш е поврзана со миопатија, вклучувајќи ја и рабдомиолизата. Ризикот од миопатија може да биде зголемен при истовремена употреба на дериватите на фибринската киселина и аторвастатин. Доколку не е можно да се избегне оваа комбинација, треба да се употреби најмалата ефективна доза на аторвастатин, а пациентот соодветно да се следи (да се види дел 4.4).

Езетимиб

Употребата на самиот езетимиб е поврзана со миопатијата, вклучувајќи ја и рабдомиолизата. Ризикот од миопатија може да биде зголемен при истовремената употреба на езетимиб и аторвастатин. Се препорачува клинички мониторинг на овие пациенти.

Холестипол

При истовремената употреба на холестипол, доаѓа до опаѓање на концентрацијата на аторвастатин и неговите активни метаболити за околу 25%. Сепак, ефектите на намалување



на нивото на холестеролот се поголеми кога овие два лека се употребуваат во комбинација, во однос на ефектите кога они се применуваат поединечно.

Фусидинска киселина

Не се направени студии за интеракцијата помеѓу аторвастатин и фусидинската киселина. Во пост-маркетиншкиот период, како и кај други статини, во текот на истовремена примена на аторвастатин и фусидинска киселина приметени се мускулни пореметувања, вклучувајќи рабдомиолиза. Механизмот на интеракција е непознат. Неопходна е строга контрола на пациентите, и повремен прекин на терапијата, ако е неопходно.

Колхицин

Иако не се направени студии за интеракцијата помеѓу аторвастатин и колхицин, пријавени се случаи на миопатија кога истовремено се давале овие два лека. Затоа е неопходна претпазливост при препишувањето на аторвастатин со колхицин.

Ефектите на аторвастатин на други лекови при истовремена употреба

Дигоксин

При истовремената употреба на повеќекратни дози на дигоксин и 10 mg аторвастатин, доаѓа до благ пораст на балансираната концентрација на дигоксинот во плазмата. Неопходно е соодветно следење на пациентите кои земаат дигоксин.

Орални контрацептиви

Употребата на аторвастатин со оралниот контрацептив кој содржи норетиндрон и етинил естрадиол доведува до зголемување на концентрацијата на норетиндрон и етинил естрадиол во плазмата.

Варфарин

Во клинчката студија на пациентите кои биле на хронична терапија со варфарин, истовремената употреба на аторвастатин од 80 mg дневно довело до благо скратување на протромбинското време (околу 1.7 секунди) во првите 4 дена од терапијата, но се враќало во нормални вредности во текот на 15 дена од терапијата со аторвастатин. Иако клинчки значајни интеракции на аторвастатин со варфарин се многу ретко пријавени, пациентите кои примаат варфарин треба да бидат под строга контрола кога во терапијата им се воведува аторвастатин (неопходно е да се одредува протромбинското време пред почетокот на терапијата, како и редовно во текот на терапијата). Еднаш кога ќе се постигне стабилно протромбинско време, истото треба да се одредува во интервали кои се препорачуваат кај пациентите кои се лекуваат со кумарински антикоагуланси.

Процедурата треба да се повтори доколку се промени дозата на аторвастатин или ако се прекине земањето на аторвастатин. Кај пациентите кои не употребуваат антикоагуланси, а се на терапија со аторвастатин, не се забележени промени во протромбинското време, или проблеми со крварење.

Педијатриска популација

Не е познат степенот на интеракција кај децата, со оглед дека студиите со аторвастатин

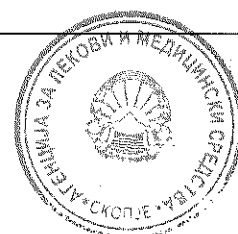


се направени само кај возрасните пациенти. Горе споменатите интеракции, како и предупредувањата (да се види дел 4.4) треба да се земат во предвид и при употреба на лекот кај деца.

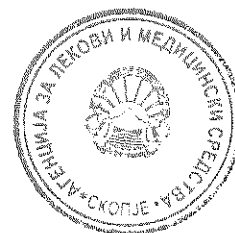
Табела 1: Дејство на другите лекови на фармакокинетиката на аторвастатин при истовремена употреба



Употребен друг лек и дозен режим	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промени на PIK ^{&}	Клиничка препорака [#]
Типранавир 500 mg BID/Ритонавир 200 mg BID, 8 дена (14-21-от ден)	40mg првиот ден ,10 mg 20-от ден	Зголемување9.4 пати	Не се препорачува доза над 10mg аторвастатин дневно. Потребен е клинички надзор на пациентите
Телепревит 750 mg q8h, 10 дена	20 mg, SD	Зголемување7.9 пати	
Циклоспорин 5.2 mg/kg/ден,стабилна доза	10 mg OD 28 дена	Зголемување8.7 пати	
Лопинавир 400 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	20mg OD 4 дена	Зголемување5.9 пати	Се препорачува помала доза на аторвастатин. Доколку е дозата поголема од 20 mg, потребен е клинички надзор на пациентите
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дена	80 mg OD,8 дена	Зголемување4.4 пати	
Саквинавир 400 mg BID/Ритонавир (300 mg BID од 5-7 дена, зголемување на 400 mg BID 8-от дена), 4-18-от дена, 30 min после аторвастатин	40 mg OD 4 дена	Зголемување3.9 пати	Се препорачува помала доза на аторвастатин, доколку е дозата поголема од 40 mg, потребен е клинички надзор на пациентите
Дарунавир 300 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 9 дена	10 mg OD 4 дена	Зголемување3.3 пати	
Итраконазол 200 mg OD, 4 дена	40 mg SD	Зголемување3.3 пати	
Фосампренавир 700 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	10 mg OD 4 дена	Зголемување2.5 пати	
Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	10 mg OD 4 дена	Зголемување2.3 пати	



Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дена	10 mg OD 28 дена	Зголемување 1.7 пати	Нема посебни препораки
Сок од грејпфрут, 240ml, OD*	40 mg, SD	Зголемување 37%	Не се препорачува истовремена употреба на поголеми количини сок од грејпфрут со аторвастатин
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дена	40 mg, SD	Зголемување 51%	Потребен е клинички надзор на пациентите
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	10 mg SD	Зголемување 33%^	Помала максимална доза и клинички надзор на пациентите
Амлопидин 10 mg, SD	80 mg SD	Зголемување 18%	Нема посебни препораки
Циметидин 300 mg QID, 2 недели	10 mg OD 4 недели	Намалување помалку од 1%^	Нема посебни препораки
Антациди суспензија (Mg и Al хидроксид, 30ml, QID, 2 недели)	10 mg OD, 4 недели	Намалување 35%^	Нема посебни препораки
Ефавиренз 600 mg OD, 14 дена	10 mg 3 дена	Намалување 41%	Нема посебни препораки
Рифампицин 600 mg OD, 7 дена (истовремена употреба)	40 mg SD	Зголемување 30%	Доколку не може да се избегне употребата на овие два лека, се препорачува истовремена употреба со клинички надзор
Рифампицин 600 mg OD, 5 дена (одвоена употреба)	40 mg SD	Намалување 80%	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	40 mg SD	Зголемување 35%	Помала почетна доза и клинички надзор на пациентите
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дена	40 mg SD	Зголемување 3%	Помала почетна доза и клинички надзор на пациентите.



Боцепревир 800 mg TID, 7 дена	40 mg SD	Зголемување 2.3 пати	Помала почетна доза и клинички надзор на пациентите. Дневната доза на аторвастатинот не треба да пројде 20 mg кога се зема истовремено со боцепревир.
----------------------------------	----------	----------------------	---

& Податоците преставуваат разлика во РИК (површина под кривата) (х-пати) прикажана како однос помеѓу комбинирана примена и употреба само на аторвастатин (т.е. 1 пат – нема промена). Исто така, податоците се прикажани како процентуална разлика во однос на употребата само на аторвастатин (т.е. 0% - нема промена).

да се видат дел 4.4. и 4.5 за клиничко значење.

*содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и со самото тоа можат да ја зголемат концентрацијата на лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4. Исто така земањето една чаша сок од грејпфрут од 240 ml ја намалува РИК на активниот ортохидрокс метаболитот за 20,4%. Големи количини на сокот од грејпфрут (повеќе од 1.2 L/ден, во текот на 5 дена), 2,5 пати ја зголемува РИК на аторвастатин и 1,3 пати РИК на активните инхибитори HMG-CoA редуктаза (аторвастатин и метаболити).

^еквивалент на вкупната активност на аторвастатин.

OD = еднаш дневно; SD = поединечна доза; BID = 2 пати дневно; TID = 3 пати дневно; QID = 4 пати дневно

Табела 2: Дејството на аторвастатин на фармакокинетиката на другите лекови при истовремена употреба

Аторвастатин, дозен режим	Истовремено употребен друг лек		
	Медицински производ/ Доза (mg)	Промени на РИК &	Клиничка препорака
80 mg OD 10 дена	Дигоксин 0.25 mg OD, 20 дена	Зголемување 15%	Клинички надзор
40 mg OD 22 дена	Орални контрацептиви OD 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35µg	Зголемување 28% Зголемување 19%	Нема посебни препораки
80 mg OD 15 дена	*Феназон 600 mg SD	Зголемување 3%	Нема посебни препораки
10 mg SD	Типранавир 500 mg		Нема посебни



	BID/ритонавир 200 mg BID, 7 дена	Нема промени	препораки
10 mg OD 4 дена	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	Намалување 27%	Нема посебни препораки
10 mg OD 4 дена	Фосампренавир 700 mg BID/ритонавир 100 mg BID, 14 дена	Нема промени	Нема посебни препораки

& податоците се прикажани како процентуална разлика во однос на употребата само на аторвастатин (те. 0% - нема промени).

*истовремена употреба на поголем број на дози на аторвастатин и феназон нема, или има мал ефект на клиренсот на феназонот.

OD = еднаш дневно ; SD = поединечна доза

4.6 Употреба во периодот на бременост и доење

Жени во генеративен период

Жените во генеративниот период треба да користат соодветна контрацепција во текот на лекувањето со аторвастатин (да се види дел 4.3).

Бременост

Atolip®/Атолип® е контраинициран во текот на бременоста (да се види дел 4.3).

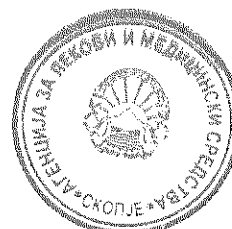
Безбедноста при употребата на аторвастатин кај бремени не е утврдена. Не се спроведени контролирани клинички студии на примената на аторвастатин кај бремени. Постојат ретки извештаи за конгенитални малформации кај интраутерино изложување на инхибитори на HMG CoA редуктаза. Испитувањата кај животните покажале репродуктивна токсичност (да се види дел 5.3). Третманот на бремените женки со аторвастатинот може да го намали феталното ниво на мевалонатот-претходник на биосинтеза на холестеролот.

Атеросклерозата е хроничен процес и обично прекинувањето на употребата на хиполипемии во текот на бременоста има мало влијание на долготрајниот ризик поврзан со примарната хиперхолестеролемија.

Од горе наведено причини **Atolip®/Атолип®** не треба да се користи кај жените кои се бремени, планираат бременост или мислат дека се бремени. Лекувањето со препаратот **Atolip®/Атолип®** треба да се прекине во текот на траењето на бременоста или се додека не се потврди дека жената не е бремена (да се види одделот 4.3).

Доење

Не е познато дали аторвастатинот и неговите метаболити се излачуваат во млекото на доилките. Кај стаорците, концентрациите на аторвастатинот и неговите активни метаболити во плазмата биле слични како во млекото (да се види дел 5.3). Поради можноста за појава на сериозно несакани дејства, жените кои употребуваат аторвастатин не треба да дојат (да се види дел 4.3). Аторвастатинот е контраиндициран во текот на доењето (да се види дел 4.3).



Фертилитет

Во студиите на животните аторвастатинот не влијаел на фертилитетот на мажјакот или женката (да се види дел 5.3).

4.7 Влијанието на психофизичките способности при управувањето со моторно возило и ракувањето со машини

Аторвастатин нема значајно влијание на психофизичките способности при управувањето со моторно возило и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Во плацебо-контролираната студија со 16.066 пациенти (8.755 аторвастатин група наспроти 7.311 плацебо група), во просечен период од 53 недели, 5.2% пациенти на аторвастатин ја прекинале терапијата поради несакани реакции, додека во плацебо групата 4% од пациентите.

Несаканите дејства на аторвастатинот од клиничките студии, како и од постмаркетиншкото следење, категоризирани се по системот на органи и зачестеност. Зачестеноста е дефинирана како честа ($\geq 1/100$, $< 1/10$); периодична ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретко ($\leq 1/10000$); непозната (не може да се утврди врз основа постоечките податоци).

Инфекции и инфестации

Често :Назофарингитис

Пореметувања на ниво на крвта и лимфниот систем

Ретко : Тромбоцитопенија

Имунолошки пореметувања

Често : алергиски реакции

Многу ретко: анафилакса

Пореметувања на метаболизмот и исхраната

Често : хипергликемија

Периодично : анорексија, хипогликемија, зголемување на тежината

Психијатриски пореметувања

Периодично : несоница, кошмарни сониишта

Пореметувања на нервниот систем

Често : главоболка

Периодично : вртоглавица, парестезија, хипоестезија, дисгезија, амнезија

Ретко : периферна неуропатија

Пореметувања на ниво на очите

Периодично : замаглување на видот

Ретко : пореметување на видот



Пореметување на ниво на ушите и центарот за рамнотежа

Периодично : зуење во ушите

Многу ретко: загуба на слухот

Респираторни , торакални и медијастинални пореметувања

Често : фаринголарингеален бол , епистакса

Гастроинтестинални пореметувања

Често : опстипација, гасови, диспепсија, мачнина, дијареа

Периодично : повраќање, болка во горниот и долниот абдомен, подригнување, панкреатитис

Хепатобилијарни пореметувања

Периодични : хепатитис

Ретко : холестаза

Многу ретко : инсуфициенција на црниот дроб

Пореметувања на ниво на кожата и поткожното ткиво

Периодично : уртикарија, исип, јадеж, алопесија

Ретко : ангионеуротски едем, булозен дерматитис вклучувајќи мултиформен еритем, синдромот Stevens-Jonson и токсично епидермална некролиза

Пореметувања на мускулно-скелетното врзивно и коскено ткиво

Често : миалгија, артралгија, болка во екстремитетите, грч на мускулите, отекување на зглобовите, болки во грбот

Периодично : болка во вратот, замор во мускулите

Ретко : миопатија, миозитис, рабдомиолиза, тендопатија, понекогаш комплицирано кинење

Непознато : имунолошки – посредувана некротизирачка миопатија (види дел 4.4)

Пореметување на репродуктивниот систем на ниво на дојки

Многу ретко : гинекомастија

Општи пореметувања и реакции на местото на употреба

Периодично : слабост, астенија, болка во градите, периферни едеми, замор, пирексија

Лабораториски испитувања

Често : пореметени функционални тестови на црниот дроб , зголемени вредности на креатин киназа во крвта

Периодично : наод на леукоцити во урината

Како и со другите инхибитори HMG-CoA, пријавено е зголемувања на трансаминаза во серумот кај пациентите кои користеле аторвастатин. Овие промени се обично благи, минливи и не барале прекин на лекувањето. Клинички значително (> 3 пати во однос на горната граница на нормалните вредности) зголемување на серумската трансаминаза е



најдено приближно кај 0,8% пациенти кои биле на терапија со аторвастатин. Овие зголемувања се во зависност од дозите, но се реверзибилни кај сите пациенти. Зголемување на вредностите на креатин киназа > 3 пати во однос на горната граница на нормалните вредности најдено е кај околу 2,5% од пациентите кои биле на терапија со аторвастатин, слично како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктозата. Ниво > 10 пати во однос на горната граница на нормалните вредности најдено е кај околу 0,4% пациенти (види дел 4.4).

Педијатриска популација

Базата на податоци вклучува податоци за безбедноста на лекот кај 249 пациенти кои примале аторвастатин меѓу кои 7 пациенти биле помлади од 6 години, 14 пациенти биле помеѓу 6 и 9 години, 228 пациенти биле помеѓу 10 и 17 години.

Пореметувања на нервниот систем

Често : главоболка

Гастроинтестинални пореметувања

Често : болка во абдоменот

Лабораториски испитувања

Често : зголемување на нивото на аланин аминотрансфераза, зголемување на креатин фосфокинезата во крвта

Врз основа на достапните податоци, за зачестеност, вид и тежина на несаканите реакции кај децата, треба да се очекува дека се исти како и кај возрасните. Малку податоци има за долгорочната безбедност на употребата на аторвастатин кај децата.

Следните несакани ефекти пријавени се кај примената на некои статини : сексуална дисфункција, депресија, изолирани случаи на интерстицијални болести на белите дробови (посебно кај долготрајните терапии, да се види дел 4.4), дијабетес мелитус (зачестеноста зависи од присуството или одсуството на факторот на ризик-гликоза пост ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија во анамнезата)

4.9. Предозирање

Не постои специфична терапија во случај на предозирање со аторвастатин. Ако дојде до предозирање на пациент треба да се лекува симптоматски и ако е неопходно треба да се започне со мерки на поддршка. Неопходно е да се контролираат функционалните тестови на црниот дроб и нивото на СК во серумот. Со оглед на тоа дека аторвастатинот екстензивно се врзува со протеините на плазмата, хемодијализата нема значително да го зголеми клиренсот на аторвастатинот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски податоци

Фармакотерапевтска група : Средства кои ги намалуваат липидите во серумот (хиполипемии)



Лекови кои го намалуваат нивото на холестерол и триглицериди
Инхибитори на HMG CoA редуктаза

АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG CoA редуктаза, ензим кој го катализира претварањето во 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG CoA) во мевалонат, кој е претходник на стероалот, вклучувајќи го холестеролот. Триглицеридите и холестеролот во црниот дроб се вградуваат во VLDL (липопротеини со многу мала густина) и се ослободуваат во плазмата преку која се пренесуваат до периферните ткива. Од VLDL се создаваат липопротеини со мала густина (LDL) кои се катаболизираат пред се преку LDL рецепторите со висок афинитет.

Аторвастатин ја намалува концентрацијата на холестеролот во плазмата и липопротеините во серумот со инхибиција на HMG CoA редуктазата, и со самото тоа се намалува биосинтезата на холестеролот во црниот дроб и се зголемува бројот на црнодробните LDL рецептори на површината на клеточната мембрана, што доведува до зголемено превземање и катаболизам на LDL.

Аторвастатин го намалува стварањето на LDL и бројот на LDL честичките. Аторвастатин предизвикува моќен и траен пораст на активности на LDL рецептори со поволна промена на квалитетот на циркулирачките LDL честички. Аторвастатин е ефикасен во намалувањето на LDL холестеролот кај пациентите со хомозиготна семејна хиперхолестеролемија, популација која обично не реагира на лекувањето со хиполипемии.

Во испитувањата условени од дозите се покажало дека аторвастатинот го намалува вкупниот холестерол (30-46%), LDL холестерол (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%) и доведува до варијабилно зголемување на HDL холестеролот и аполипопротеинот А1.

Овие резултати се однесуваат на пациенти со хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија, несемејна хиперхолестеролемија и комбинирана хиперлипидемија, вклучувајќи ги и пациентите со инсулин независниот дијабетес мелитус.

Докажано е дека намалување на вкупниот холестерол, LDL холестерол и аполипопротеин В го намалува ризикот од кардиоваскуларни случки и кардиоваскуларна смртност.

Хомозиготна семејна хиперхолестеролемија

Во мултицентрична, отворена студија во траење од 8 недели биле вклучени 335 пациенти, од кои 89 имале хомозиготна семејна хиперхолестеролемија. Просечното намалување на LDL холестеролот изнесувало во просек 20%. Аторвастатинот е користен во дози до 80mg/ден.

Атеросклероза

Во REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) студијата е проценуван ефектот на аторвастатин 80mg/ден (интензивно намалување на липидите) и правастатин 40mg/ден (стандардно намалување на липидите) на коронарната атеросклероза кај пациенти со коронарна болест на срцето, по пат на интраваскуларен ултразвук (IVUS) во текот на ангиографија. Во ова рандомизирано, двоструко слепо, мултицентрично, контролирано испитување, IVUS бил направен на почеток и 18 месеци



после леувањето кај 502 пациенти. Во групата на испитаници лекувани со аторвастатин (n=253) не дошло до прогресија на атеросклерозата.

Во групата која примала аторвастатин, средната разлика во промената на волуменот на атеромот (примарна цел на испитувањето), изразена во проценти во однос на почетниот волумен, изнесувала -0,4% (p = 0,98), а во групата која примала правастатин (n = 249) +2,7% (p = 0,001). Во споредба со правастатинот, ефектот на аторвастатинот бил статистички значителен (p = 0,02). Во оваа студија не е испитуван ефектот на интензивното намалување на липидите на однапред поставени кардиоваскуларни крајни цели (нпр. потреба од реваскуларизација, нефатален инфаркт на миокардот и коронарна смрт).

Во групата која примала аторвастатин, LDL холестеролот бил намален на $2,04 \pm 0,8$ mmol/L ($78,9 \pm 30$ mg/dL), со почетна вредност од $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 28 mg/dL), а во група која примала правастатин LDL холестеролот бил намален на $2,85 \pm 0,7$ mmol/L (110 ± 26 mg/dL) од почетната вредност од $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 26 mg/dL) (p < 0,0001).

Освен тоа аторвастатинот значително ја намалил средната вредност на вкупниот холестерол за 34,1% (правастатин: -18,4%, p < 0,0001), средната вредност на триглицеридите за 20% (правастатин: -6,8%, p < 0,0009) и средната вредност на аполипопротеинот Б за 39,1% (правастатин: -22,0%, p < 0,0001). Аторвастатинот ја зголемил средната вредност на HDL холестеролот за 2,9% (правастатин: +5,6%, p = не е значително). Во групата на пациенти кои примале аторвастатин, средната вредност на CRP била намалена за 36,4% во споредба со намалувањето од 5,2% во групата која примала правастатин (p < 0,0001).

Резултатите на студијата се однесуваат на доза од 80 mg и не можат да се екстраполираат на помали дози. Профилот на безбедност и подносливост биле слични во обете испитувани групи.

Ефектот на интензивно намалување на липидите на кардиоваскуларниот морталитет и морбидитет не бил испитуван во оваа студија. Поради тоа не е јасно клиничкото значење на овие резултати во поглед на примарната и секундарна превенција на кардиоваскуларните настани.

Акутен коронарен синдром

Во MIRACL студијата биле вклучени вкупно 3086 пациенти со акутен коронарен синдром (поп Q инфаркт на миокардот и нестабилна ангина пекторис) од кои 1538 примале аторвастатин во доза од 80mg/ден и 1548 плацебо. Лекувањето започнало во акутна фаза после приемот во болница и траело 16 недели. Лекувањето со аторвастатин во дози од 80 mg/ден го одложило настанувањето на претходно дефинираните крајни цели на студијата (смрт од било која причина, нефатален инфаркт на миокард, срцев застој и ангина пекторис со потврдена исхемија на миокардот и потреба од хоспитализација), со намалување на ризикот за 16% (p = 0,048). На ова намалување највеќе влијаело намалувањето на повторната хоспитализација поради ангина пекторис со докажана миокардна исхемија за 26% (p = 0,018). Другите секундарни цели на студијата не постигнале значителна статистичка важност (вкупно: плацебо: 22,2%; аторвастатин: 22,4%).

Профилот на безбедност на аторвастатинот во MIRACL студијата бил сличен на опишаниот во дел 4.8.



Превенција на кардиоваскуларни болести

Во рандомизирана, дупло слепа, плацебо контролирана, ASCOT-LLA студија (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) испитуван е ефектот на аторвастатинот на фатална и нефатална коронарна болест на срцето кај хипертензивните пациенти на возраст од 40 до 79 години, кои порано немале инфаркт на миокардот, ниту се лечени од ангина пекторис, со вкупен холестерол $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Сите пациенти имале најмалку 3 претходно дефинирани фактори на ризикот за кардиоваскуларни болести (машки пол, возраст ≥ 55 години, пушење, дијабетес, коронарна болест на срцето кај роднините од прво колено, односот на вкупниот холестерол и HDL ≥ 6 , периферна васкуларна болест, хипертрофија на левата комора, претходни цереброваскуларни настани, специфични промени на ЕКГ и протеинурија/албуминурија). Не сите вклучени пациенти имале висок ризик од прв кардиоваскуларен настан.

Пациентите кои биле лекувани со антихипертензивна терапија (базирана на амлодипин или атенолол) и аторвастатин во доза од 10mg/ден ($n = 5.168$), односно плацебо ($n = 5.137$).

Аторвастатинот донесе до следното намалување на апсолутниот и релативниот ризик:

Настан	Намалување на релативниот ризик (%)	Број на настани (аторвастатин наспроти Плацебо)	Намалување на апсолутниот ризик ¹ (%)	p-вредности
Фатална CHD плус нефатални MI	36%	100 наспроти 154	1,1%	0,0005
Вкупни кардиоваскуларни настани и процедури на ревакуларизација	20%	389 наспроти 483	1,9%	0,0008
Вкупно коронарни настани	29%	178 наспроти 247	1,4%	0,0006

¹ базирано на разлика во зачестеност на примарните настани кои се случиле во текот на просечното време на следење од 3.3 години

MI = инфаркт на миокардот; CHD = коронарна срцева болест

Вкупната смртност и кардиоваскуларната смртност не биле значително намалени (185 наспроти 212 настани, $p = 0,17$ и 74 наспроти 82 настани, $p = 0,51$). Во подгрупата



анализирана според пол (81% мажи, 19% жени), корисно дејство на аторвастатинот е забележано кај машките, но не било можно да истото се констатира кај женскиот пол, веројатно поради помалата стапка на настани во групата на жени. Вкупната и кардиоваскуларната смртност биле нумерички поголеми кај жените (38 наспроти 30 и 17 наспроти 12), но тоа не било статистички важно. Имало значителна терапевска интеракција со основната антихипертензивна терапија. Примарниот резултат (фатална коронарна срцева болест плус нефатален МИ) бил значително намален со аторвастатинот кај пациентите кои биле лекувани со амлодипинот (HR 0,47 (0,32-0,69), $p = 0,00008$), но не и кај оние лекувани со атенолол (HR 0,83 (0,59- 1,17), $p = 0,287$).

Ефектот на аторвастатинот на фаталната и нефаталната кардиоваскуларна болест била исто така проценувана во рандомизирана, душло-слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана студија, Колаборативна аторвастатин дијабетес студија (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study/CARDS) кај пациентите со дијабетес тип 2, 40-75 години, без претходна историја на кардиоваскуларни болести, и со $LDL-C \leq 4,14 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) и $TG \leq 6,78 \text{ mmol/dL}$ (600 mg/dL). Сите пациенти имале најмалку еден од следните фактори на ризик: хипертензија, пушење, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Пациентите се лекувани со аторвастатин 10 mg дневно ($n = 1,428$) или со плацебо ($n = 1,410$) со средно следење од околу 3,9 години.

Аторвастатин резултирал до следното намалување на апсолутниот и релативниот ризик:

Настан	Намалување на релативниот ризик (%)	Број на настани (Аторвастатин наспроти Плацебо)	Намалување на апсолутниот ризик ¹ (%)	p-вредности
Големи кардиоваскуларни настани (фатални и нефатални AMI, тивки MI, акутна смрт поради CHD, нестабилна ангина пекторис, CABG, PTCA, реваскуларизација, мозочен удар)	37%	83 наспроти 127	3,2%	0,0010
MI (фатални и нефатални AMI, тивок MI)	42%	38 наспроти 64	1,9%	0,0070
Мозочен удар (фатален и	48%	21 наспроти 39	1,3%	0,0163



нефатален)				
------------	--	--	--	--

¹ Базирано на разликата во зачестеност на настаните кои настанувале во текот на просечниот период на следење од 3,9 години.

AMI = акутен инфаркт на миокардот; CABG = коронарен артериски байпас graft; CHD = коронарна срцева болест; MI = инфаркт на миокардот; PTCA = поткожна транслуминална коронарна ангиопластика .

Немало докази во разликата во терапискиот ефект во однос на полот, годините или почетното ниво на LDL-C. Поволен тренд е забележен во поглед на стапката на смртност (82 смртни случаи во плацебо групата наспроти 61 смртен случај во групата со аторвастатин, $p = 0,0592$).

Повторувачки мозочен удар

Во студијата SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) испитуван е ефектот на аторвастатинот во дози од 80mg/ден, во споредба со плацебо, на мозочен удар кај 4.731 пациенти кои имале мозочен удар или TIA (транзиторен исхемиски напад) во последните 6 месеци, без коронарни болести на срцето во анамнезата. 60% од испитаниците биле машки на возраст од 21-92 години (просечно 63 години) со почетни вредности на LDL холестерол од 133 mg/dL(3,4 mmol/l). Средните вредности на LDL холестеролот биле 73 mg/dL(1,9 mmol/l) во текот на лекувањето со аторвастатин и 129 mg/dL(3,3 mmol/l) во текот на примената на плацебо. Средната вредност на следењето била 4,9 години.

Аторвастатин во дози од 80 mg/ден го намалил ризикот од фатален и нефатален мозочен удар за 15% во однос на плацебо(HR 0,85;95% CI,0,72-1,00; $p=0,05$ или 0,84;95% CI,0,71-0,99; $p=0,03$ после прилагодувањето во однос на почетните фактори). Вкупната смртност била 9,1% (216/2.365) во групата со аторвастатин наспроти 8,9% (211/2.366) во плацебо групата.

Од post-hoc анализата се гледа дека употребата на 80 mg на аторвастатин ја намалил инциденцата на исхемискиот мозочен удар (218/2.365, 9,2% наспроти 274/2.366, 11,6%; $p = 0,01$) и ја зголемил инциденцата на хеморагичниот мозочен удар (55/2.365, 2,3% наспроти 33/2.366, 1,4%; $p = 0,02$) во споредба со плацебото:

- Ризикот од хеморагичниот мозочен удар бил поголем кај пациентите кои влегле во студијата со претходен хеморагичен мозочен удар (7/45 аторвастатин наспроти 2/48 плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84 – 19,57), а ризикот од исхемиски мозочен удар бил сличен помеѓу групите (3/45 аторвастатин наспроти 2/48 плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27 – 9,82).
- Ризик од хеморагичен мозочен удар бил поголем кај пациентите кои влегле во студијата со претходен лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин наспроти 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71 – 14,61), но ризикот од исхемиски мозочен удар бил помал кај овие пациенти (79/708 за аторвастатин наспроти 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57 – 1,02). Можно е да нето ризикот од инсулт бил поголем кај пациентите со претходен лакунарен инфаркт кои добивале по 80 mg аторвастатин на ден.

Вкупната смртност била 15,6% (7/45) за аторвастатин наспроти 10,4% (5/48) за плацебо во подгрупата на пациенти кои имале претходен хеморагичен мозочен удар. Вкупната смртност од сите причини била 10,9% (77/708) за аторвастатинот наспроти 9,1% (64/701) за плацебо во подгрупата на пациенти кои имале претходен лакунарен инфаркт.



Педијатриска популација

Хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија кај педијатриските пациенти на возраст од 6 до 17 години

Осмонеделно, отворено испитувања со цел за проценка на фармакокинетичките и фармакодинамичките карактеристики на аторвастатинот, како и неговата безбедност и компатибилност, било спроведено кај децата и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија и почетни вредности на LDL холестеролот $\geq 4 \text{ mmol/l}$. Биле вклучени вкупно 39 деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години. Во групата А биле вклучени 15 деца на возраст од 6 до 12 години, Tanner фаза 1. Во групата В биле вклучени 24 деца, на возраст од 10 до 17 години, Tanner фаза ≥ 2 .

Почетната доза на аторвастатинот во групата А била 5mg/ден во форма на таблета за жвакање и 10 mg во форма на таблета во групата В. Било дозволено да дозата на аторвастатин се удвои доколку не се постигне целната вредност на LDL холестеролот $< 3,35 \text{ mmol/l}$ после 4 недели, доколку аторвастатинот добро се толерира.

Средните вредности за LDL, вкупниот холестерол, VLDL и Апо В, после 2 недели се намалиле кај сите испитаници.

Кај испитаниците кај кои дозата била удвоена, дополнително намалување било забележано најрано 2 недели после зголемувањето на дозата. Просечното процентуално намалување на липидите било слично во обете групи, без обзир дали испитаниците останале на почетната доза или дозата била удвоена. После 8 недели, процентот на промена на LDL и вкупниот холестерол во однос на почетните вредности бил во просек околу 40%, односно 30%.

Хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија кај педијатриските пациенти на возраст од 10 до 17 години

Во дупло слепо, плацебо контролирано испитување кое подоцна продолжило во отворена фаза, биле вклучени 187 момчиња и девојчиња во периодот после првата менструација, на возраст од 10-17 години (средна возраст 14,1 година) со хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија или тешка хиперхолестеролемија. Испитаниците биле рандомизирани во две групи кои во текот на 26 недели добивале аторвастатин ($n=140$) или плацебо ($n=47$), после што сите добивале аторвастатин во наредните 26 недели.

Дозирањето со аторвастатин (еднаш дневно) било 10 mg/ден во текот на првите 4 недели, а доколку вредностите на LDL холестеролот биле над $3,36 \text{ mmol/l}$ дозата била зголемена на 20 mg/ден.

Аторвастатинот значително ја намалил концентрацијата на вкупниот холестерол, LDL холестерол, триглицериди и аполипопротеини В во плазмата после 26 недели на терапија во текот на дупло слепа фаза. Просечната постигната вредност за LDL-H била $3,38 \text{ mmol/l}$ (опсег $1,81-6,26 \text{ mmol/l}$) во аторвастатин групата во споредба со $5,91 \text{ mmol/l}$ (опсег $3,93-9,96 \text{ mmol/l}$) во плацебо групата во тек на 26-неделно двоструко слепа фаза на студијата.

Дополнителното испитување на аторвастатинот наспроти холестипол кај педијатриските пациенти со хиперхолестеролемија на возраст од 10-18 години покажало дека аторвастатинот ($n=25$) довел до значително намалување на LDL холестеролот после 26 недели ($p < 0,05$), во споредба со холестипол ($n=31$).



Во испитувањата на пациентите со тешка хиперхолестеролемија (вклучувајќи ги и пациентите со хомозиготна хиперхолестеролемија) биле вклучени 46 деца лекувани со аторвастатин кој бил титриран во согласност со постигнатиот ефект (некои пациенти добивале 80 mg на ден). Студијата траела 3 години. LDL холестеролот бил намален за 36%.

Долгорочната ефикасност на терапијата со аторвастатин во текот на детството врз намалувањето на заболувањето и смртноста во возрастна доба не е испитувана.

Европската агенција за лекови не е веќе во обврска да доставува резултати од студиите со аторвастатин кај деца од 0 до 6 години во лекувањата на хетерозиготна хиперхолестеролемија и кај деца од 0 до 18 години во лекувањето на хомозиготна семејна хиперхолестеролемија , комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија , примарна хиперхолестеролемија , и превенција на кардиоваскуларни настани (да се види дел 4.2 Употреба во педијатријата).

5.2. Фармакокинетички податоци

Ресорпција

После оралната употреба, аторвастатинот брзо се ресорбира. Максималната концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува 1- 2 часа после употребата. Степенот на ресорпција расте пропорционално со зголемување на дозата. Апсолутната биодостапност на аторвастатинот е околу 12%, а системската биодостапност на инхибиторните активности на HMG CoA редуктазата е околу 30%. Малата системска достапност се објаснува со пресистемски клиренс во слузокожата на гастроинтестиналниот тракт и/или со метаболизмот на првиот пролаз низ црниот дроб.

Дистрибуција

Просечен волумен на дистрибуција на аторвастатинот изнесува 381 l. Врзувањето на аторвастатинот за протеините на плазмата е $\geq 98\%$.

Биотрансформација

Аторвастатинот се метаболизира преку цитохромот P450 3A4 во орто- и парахидроксидеривати и различни продукти на бета-оксидација. Покрај други патишта, овие продукти понатаму се метаболизираат преку глюкоронизација. Во in vitro услови, инхибицијата на HMG CoA редуктазата преку орто- и парахидроксидериватите е еквивалентна на инхибиција на аторвастатинот. Приближно 70% на циркулирачката инхибиторна активност на HMG CoA редуктазата се однесува на активните метаболити.

Елиминација

Аторвастатин примарно се излачува преку жолчката после хепатичен или нехепатичен метаболизам. Меѓутоа, изгледа дека аторвастатин не реагира на значителна етерохепатичка рецикулација. Средното време на елиминација кај луѓето изнесува околу 14 часа. Полувремето на инхибиција на HMG CoA редуктазата е 20-30 часа, поради учеството на активните метаболити.



Посебни групи на пациенти

Повозрасни

Концентрацијата на аторвастатин и неговите активни метаболити во плазмата се поголеми кај здравите повозрасни особи, отколку кај младите возрасни особи. Меѓутоа, ефектот на аторвастатинот на липидите е сличен кај повозрасните и младите особи.

Педијатриски пациенти

Во отворено, осмонеделно испитување, Tanner фазата 1 (n=15) и Tanner фазата 2 ≥ 2 (n = 24) педијатриски пациенти (на возраст од 6 до 17 години) со хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија и почетните вредности на LDL холестеролот ≥ 4 mmol/l биле лекувани со 5 или 10 mg (таблети за жвакање), односно 10 или 20 mg (филм обложени таблети) аторвастатин еднаш дневно. Телесната маса била единствена значајна коваријанта во популацискиот фармакокинетички модел на аторвастатинот. Оралниот клиренс на аторвастатинот кај педијатриските пациенти бил сличен како кај возрасните кога ќе се намали алометриски, према телесната маса. Конзистентното намалување на LDL и вкупниот холестерол забележано е после изложувањето на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатинот.

Пол

Концентрацијата на аторвастатин и неговите активни метаболити кај жените се разликува во однос на мажите (жени: Стах е поголем за околу 20%, а PIK е помал за околу 10%). Овие разлики не се клинички значајни, и не доведуваат до клинички значајни разлики во ефектот на липидите.

Пациенти со оштетување на бубрезите

Оболувањето на бубрезите не влијае на концентрацијата на аторвастатинот и неговите активни метаболити во плазмата и неговите ефекти на липидите.

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Концентрацијата на аторвастатинот и неговите активни метаболити во плазмата е значително поголема (Стах околу 16 пати и PIK околу 11 пати) кај пациентите со хронична алкохолна болест на црниот дроб (Childs-Pugh B).

SLOC1B1 полиморфизам

Хепатичко превземање на сите инхибитори HMG CoA вклучувајќи го аторвастатинот се врши преку OATP1B1 транспортерите. Кај пациентите со SLOC1B1 полиморфизам постоји ризик од зголемено излагање на аторвастатинот што може да го зголеми ризикот од рабдомиолиза (да се види дел 4.4). Полиморфизмот во генетско кодираната OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) поврзан е со 2,4 пати поголема изложеност на аторвастатинот (PIK) во споредба со генетската варијанта (c.521CC). Генетски оштетено превземање на аторвастатинот во црниот дроб е исто така можно кај овие пациенти. Последиците врз ефикасноста на аторвастатинот не се познати.



5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Аторвастатин не покажал мутаген и кластоген потенцијал во 4 in vitro тестови и во 1 in vivo есеј. Аторвастатин не покажал канцерогеност кај стаорците, но во студијата со високи дози кај глувците (резултирајќи со 6-11 пати зголемен РИК постигнати кај луѓето со максимални дози), инциденцата на хепатоцелуларен аденом кај мажјакот и хепатоцелуларниот карцином кај женките била зголемена при користењето на максимални дози.

Студиите со животни покажале дека инхибиторите на HMG CoA редуктозата може да го попречуваат развојот на ембрионот или фетусот. Во студиите со стаорци, зајаци и кучиња аторвастатинот немал влијание на плодноста, ниту покажал тератогеност, сепак во токсичните мајчински дози, имало и фетални токсичности кај стаорците и зајациите. Исто така, одложен е развојот кај стаорците, како и намалено пост-натално преживување после изложеноста на големи дози на аторвастатин.

Кај стаорците, постоји плацентален трансфер, а концентрацијата во плазмата се слични со концентрацијата во млекото. Не е познато дали аторвастатинот или метаболитите се излучуваат преку млекото.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на помошни супстанции

Содржина на помошните супстанции:

Содржина на таблетното јадро: Pharmasorb Regular; Microcelac 100; целулоза, микрокристална; пченкарен скроб, прежелатинизиран; хидроксипропил целулоза; магнезиум стеарат; силициум диоксид, колоиден, безводен.

Содржина на филм обвивката Opadry OY-LS-28908: титан диоксид; лактоза, монохидрат; хипромелоза, макрогол 4000.

6.2. Инкопатибилност

Не е применлива.

6.3. Рок на употреба

2 години.

Лекот не смее да се користи после истекот на рокот на употреба означен на пакувањето.

6.4. Посебни мерки на претпазливост при чувањето

Лекот да се чува на места достапни за деца.

Да се чува на температура до 25° C, во оригиналното пакување.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

Atolip®/Атолип® 10 mg: 3 PA/AL/PVC-AL блистер со по 10 филм обложени таблети.

Atolip®/Атолип® 20 mg: 3 PA/AL/PVC-AL блистер со по 10 филм обложени таблети.



6.6. Посебни мерки на претпазливост при одложување на материјалите кои треба да се фрлат после употребата на лекот

Неупотребениот лек се уништува во склад со важечките прописи.

7.НОСИТЕЛ НА ДОЗВОЛАТА

Галеника а.д Претставништво Скопје ,Бул.Кочо Рацин 14 ,1000 Скопје, Р.Македонија

8.БРОЈ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

15-891/11

9.ДАТУМ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

31.12.2011

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2017

